

⑪ 公開特許公報 (A) 昭64-75475

⑤Int.Cl.⁴C 07 D 277/38
417/12// A 61 K 31/425
31/44
31/505

識別記号

213
239
A B E
A A H

府内整理番号

7431-4C
6529-4C
6529-4C

⑩公開 昭和64年(1989)3月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 新規な置換ジフェニルチアゾール誘導体

②特願 昭62-230074

②出願 昭62(1987)9月14日

②発明者	辻 正義	佐賀県鳥栖市曾根崎町992-13
②発明者	井上 寿孝	福岡県久留米市津福本町1473-10
②発明者	池末 公一	佐賀県佐賀郡諸富町大字山領193-1
②発明者	斎田 勝	佐賀県三養基郡基山町小倉855-75
②発明者	谷口 恭章	佐賀県鳥栖市田代外町567-1
②発明者	出口 芳樹	佐賀県鳥栖市田代大官町774-1
②発明者	野田 寛治	福岡県筑紫野市大字常松320-93
②出願人	久光製薬株式会社	佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

明細書

表わされる置換ジフェニルチアゾール誘導体及びその医薬として有用な酸付加塩。

1. 発明の名称

新規な置換ジフェニルチアゾール誘導体

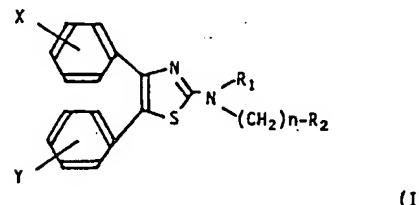
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、優れた抗炎症作用を有する医薬品として有用な新規な置換ジフェニルチアゾール誘導体に関するものである。

2. 特許請求の範囲

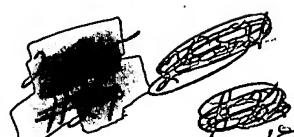
1. 一般式



(式中、X、Yは同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を、nは0～7の整数を、R₁は水素原子またはアシル基を、R₂は長鎖アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、無置換または置換フェノキシ基、複素環基または環状アミノ基を意味する) で

従来の技術

置換ジフェニルチアゾール誘導体に関しては、特開昭50-121269に、血小板凝集抑制作用を有する2-モルホリノ-4,5-ジフェニルチアゾール等が例示されている。また特開昭54-160369には2-フェニルアミノ-4,5-ジフェニルチアゾール臭酸塩等が、抗炎症作用及び免疫調節作用を有することが例示されている。しかしながら本発明の置換ジフェニルチアゾール誘導体に関しては全く開示がなく、それを示唆する記載もない。



発明が解決しようとする問題点

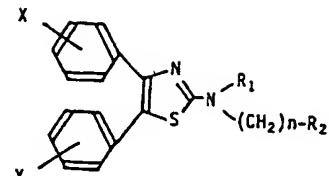
非ステロイド性抗炎症薬は、一般に酸性系と塩基性系とに分類されている。酸性系薬剤は、一般に急性炎症抑制及び鎮痛作用を有し、慢性炎症（例えばリウマチのような自己免疫性疾患など）に対しても抑制効果を有するものがあるといわれている。塩基性系薬剤は、鎮痛作用が比較的強く、また急性炎症抑制も有しているといわれるが、そのほとんどについて慢性炎症に対する効果はあまり期待できないのが現状である。副作用は主として塩基性系よりも酸性系にかなり強い胃腸管障害が認められる傾向にある。

従って、本発明の目的はより副作用の少ないしかも急性炎症抑制や鎮痛作用だけでなく、慢性炎症に対して効果を有す塩基性系薬剤として有用な新規置換ジフェニルチアゾール誘導体を提供することにある。

問題を解決するための手段

本発明の置換ジフェニルチアゾール誘導体は下

記一般式 (I)



(I)

(式中、X、Yは同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を、nは0～7の整数を、R₁は水素原子またはアシル基を、R₂は長鎖アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、無置換または置換フェノキシ基、複素環基または環状アミノ基を意味する）で表わされる置換ジフェニルチアゾール誘導体及びその医薬として有用な酸付加塩に関する。

上記一般式 (I) について具体的に説明する。ハロゲン原子とは弗素、塩素、臭素、沃素を、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、iso-ブロボキシ基、n-ブト

キシ基、iso-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数2～6個程度のアルカノイル基、ベンゾイル基及びトリフルオロメチルカルボニル基等を、長鎖アルキル基とはデシル基、ウンデシル基、ドデシル基等の炭素数10個以上のアルキル基を、シクロアルキル基とはシクロプロビル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数3～7個のシクロアルキル基を、置換フェノキシ基の置換基とはメチル基、エチル基、n-ブロビル基、iso-ブロビル基、n-ブチル基、n-ベンチル基、iso-ベンチル基等の炭素数1～6個の低級アルキル基（さらにこの低級アルキル基は置換分としてモノまたはジC₁～₆アルキルアミノ基も含む）を、複素環基とは2-ピリジル基、2-ピリミジル基、2-チアゾリル基、2-チアゾリン-2-イル基、2-チアゾリジニル基等を、環状アミノ基とはビペリジノ基、ビロリジノ基、モルホリノ基、ビペラジノ基、ビペコリノ基等の窒素原子または酸素原子を含有してもよい5または6員の環状アミノ基（さらにメチル基、

エチル基等の炭素数1～4個のアルキル基、ベンジル基等のフェニルC₁～₆アルキル基、アセチル基、プロピオニル基等の炭素数2～6個のアルカノイル基などによって置換されていてもよい）を意味する。

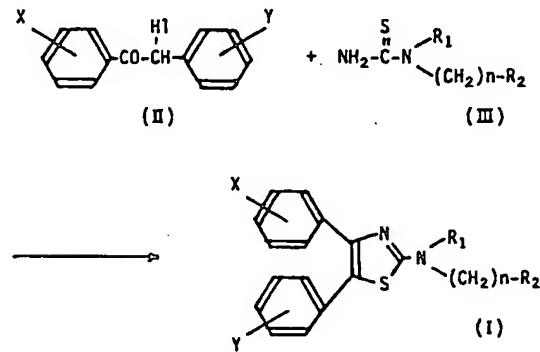
また医薬として許容される酸の付加塩は1あるいは2当量の酸からなるものである。適した酸はこれらに限定されるものではないが塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸およびマレイン酸、フマル酸、シュウ酸、コハク酸、マロン酸、乳酸、クエン酸等の有機酸である。

一般式 (I) で示される化合物やその酸付加塩を医薬として用いる場合は、そのままもしくは公知の賦形剤等と共に錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤などの適宜の剤形として経口的または非経口的に安定に投与することができる。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人に対して経口投与する場合、化合物 (I) またはそれらの酸付加塩を1回量1～300mg程度、1日約1

～3回程度投与するのが好都合である。

次に本発明化合物の製造法について述べる。本発明の化合物は下記に記載する方法によって収率よく得ることができるが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。なお、一般式(Ⅱ)、(Ⅲ)で表わされる出発原料は一般的に知られた公知の方法(例えば、Aust. J. Chem., 8, 385'(1955), Russian Chemical Reviews, 42(7), 587'(1973))によって容易に合成することができる。

塑 造 法



ジフェニル-2-(2-モルホリノエチル)アミノチアゾール 3.8gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は下記の通りであった。

融 点	116~118℃
元素分析值	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OSとして
計算 値	N:69.01 H:6.34 N:11.50
実 测 値	N:69.11 H:6.33 N:11.72

実施例 2

α -ブロモ-4,4'-ジフルオロデオキシベンゾイン2.34 g 及び N-(2-ピリジル)チオ尿素 1.22 g をエタノール30 mL に加え、次いで 1 時間還流を行った。さらに 24 時間室温で攪拌した後析出した4,5-ビス(4-フルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)アミノチアゾール臭酸塩をろ取した。次いでその結晶に 5% NaOH 水 20 mL を加えて、酢酸エチルで抽出した後、乾燥させ、さらに酢酸エチルを減圧留去すると、4,5-ビス(4-フルオロフェニル)-2-(2-ピリジル)アミノチ

(式中、X、Y、n、R₁、R₂は前記と同じ意味を有し、則はハロゲン原子を意味する)

一般式 (II) で表わされる化合物と一般式 (III) で表わされる化合物を、メタノール、エタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、20~120 °C にて 1~48 時間反応させることにより (I) を得ることができる。

寒症例

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。勿論、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

实施例 1

α -クロロデオキシベンゾイン 3.45 g 及び N-(2-モルホリノエチル)チオ尿素 2.85 g をエタノールに加え、次いで 24 時間還流を行った。その後エタノールを減圧留去し、残渣を 0.1N HCl に溶解させ、酢酸エチルで洗浄した。次いで 5% NaOH でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した後乾燥させ、さらに酢酸エチルを減圧留去すると、4, 5-

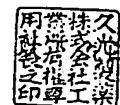
アゾール 1.2 g を得た。

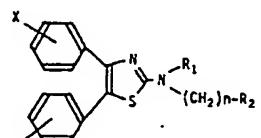
この物質の融点及び元素分析値は下記の通りであった。

融 点 221~223℃
 元素分析値 C₂₀H₁₃F₃N₃Sとして
 計 算 値 N:65.74 H:3.59 N:11.50
 実 測 値 N:65.65 H:3.59 N:11.32

寒旋例 3~36

実施例 1. 2 の方法に準じて次表の本発明化合物を合成した。





(I)

実施例 No.	X	Y	n	R ₁	R ₂	融点 (°C)
3	4CH ₃ O-	H	2	H	-N(=O)O	133-135
4	H	4CH ₃ O-	2	H	-N(=O)O	144-146
5	4CH ₃ O-	4CH ₃ O-	2	H	-N(=O)O	140-142
6	4CH ₃ O-	4Cl-	2	H	-N(=O)O	128-130
7	H	4Cl-	2	H	-N(=O)O	160-162
8	4Cl-	4Cl-	2	H	-N(=O)O	140-142

実施例 No.	X	Y	n	R ₁	R ₂	融点 (°C)
9	4P-	H	2	H	-N(=O)O	118-120
10	4P-	4P-	2	H	-N(=O)O	108-110
11	H	H	2	-COCH ₃	-N(=O)O	113-115
12	H	H	3	H	-N(=O)O	100-102
13	H	4CH ₃ O-	3	H	-N(=O)O	103-106
14	4CH ₃ O-	4CH ₃ O-	3	H	-N(=O)O	124-126
15	4CH ₃ O-	4Cl-	3	H	-N(=O)O	93-95
16	4Cl-	4Cl-	3	H	-N(=O)O	157-159
17	4P-	4P-	3	H	-N(=O)O	127-128

実施例 No.	X	Y	n	R ₁	R ₂	融点 (°C)
18	H	H	4	H	-N(=O)O	油状物
19	4F-	4F-	4	H	-N(=O)O	120-121
20	H	H	0	H	-N(=O)O	220-222
21	4CH ₃ O-	4Cl-	0	H	-N(=O)O	251-253
22	4F-	4F-	0	H	-N(=O)O	227-229
23	H	H	2	H	-N(=O)O	110-112
24	4CH ₃ O-	4CH ₃ O-	2	H	-N(=O)O	139-141
25	4Cl-	4Cl-	2	H	-N(=O)O	141-143
26	4F-	4F-	2	H	-N(=O)O	105-107

実施例 No.	X	Y	n	R ₁	R ₂	融点 (°C)
27	4CH ₃ O-	4CH ₃ O-	2	H	-N(=O)O	125-127
28	4F-	4F-	2	H	-N(=O)O	102-104
29	4CH ₃ O-	4CH ₃ O-	3	H	-O-CH(CH ₃) ₂	115-116
30	4F-	4F-	3	H	-O-CH(CH ₃) ₂	126-128
31	4Cl-	4Cl-	1	H	-N(=O)O	223-225
32	4P-	4P-	2	H	-N(=O)O	147-149
33	H	H	3	H	-O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -N(=O)O	油状物
34	H	H	0	H	-{(CH ₂) ₁₁ -CH ₃ }	40-42
35	H	H	0	H	-N(=O)O	250-251

実施例 No.	X	Y	n	R ₁	R ₂	融点 (°C)
36	H	H	0	H	○	150~151

作用

試験例1 抗炎症作用試験

試験法

体重140g～160gのウィスター系雄性ラットを1群8匹として実験に使用した。試験化合物はいずれも0.5%トラガント水溶液に懸濁し、0.5ml/100g, B.W.の割合で経口投与した。対照群には同量の0.5%トラガント水溶液を同様に投与した。試験化合物投与1時間後に1%ラムダカラゲニン-生理食塩水0.1mlを右後肢足蹠に皮下注射し、浮腫を惹起させた。以後経時的に足蹠容積を測定した。結果は反応惹起3時間目の対照群に対する抑制率で示した。

試験結果

試験化合物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例1の化合物	50	41.5
実施例5の化合物	50	43.5
実施例7の化合物	50	45.5
実施例10の化合物	50	32.3
実施例11の化合物	50	40.8
実施例13の化合物	50	34.0
実施例26の化合物	50	39.3
実施例32の化合物	50	33.4

上記試験結果から明らかなように、この発明の目的化合物はラットにおける顕著な足浮腫抑制を示し、抗炎症作用を有することが判明した。

発明の効果

本発明の化合物は顕著な抗炎症作用の他に鎮痛作用、解熱作用、抗リウマチ作用を有するため、優れた抗炎症剤、鎮痛剤、解熱剤、抗リウマチ剤等の医薬品として有用である。

